

Aus dem Zentrallaboratorium der
II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vergleichende Untersuchungen
der Enzymaktivitätsbestimmun-
gen der SGOT und SGPT mit der
konventionellen und der opti-
mierten Standardmethode.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den Medizinischen
Fachbereichen

vorgelegt von

Livia BREUER

aus Eisenach/Th.

Mainz 1975

Aus dem Zentrallaboratorium der
II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

V e r g l e i c h e n d e U n t e r s u c h u n g e n
d e r E n z y m a k t i v i t ä t s b e s t i m m u n -
g e n d e r S G O T u n d S G P T m i t d e r
k o n v e n t i o n e l l e n u n d d e r o p t i -
m i e r t e n S t a n d a r d m e t h o d e .

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den Medizinischen
Fachbereichen

vorgelegt von

Livia BREUER

aus Eisenach/Th.

Mainz 1975

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. E. Straub

Referent : Prof. Dr. W. Prellwitz

Korreferent : Prof. Dr. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung : 18. 6. 1975

Meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet





I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I.	<u>Einleitung</u>	1
II.	<u>Methodik</u>	
1.	Bedeutung der optimierten Standard- methode	2
2.	Meßmethoden für SGOT und SGPT	5
3.	Beschreibung des Kollektives für die Erstellung der Normbereiche	7
4.	Beschreibung des Patientenkollektives	9
5.	Problem der Umrechenbarkeit für beide Methoden	9
III.	<u>Ergebnisse</u>	10
IV.	<u>Diskussion</u>	25
V.	<u>Zusammenfassung</u>	27
VI.	<u>Literaturverzeichnis</u>	29



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	<u>Einleitung</u>	1
II.	<u>Methodik</u>	
	1. Bedeutung der optimierten Standard- methode	2
	2. Meßmethoden für SGOT und SGPT	5
	3. Beschreibung des Kollektives für die Erstellung der Normbereiche	7
	4. Beschreibung des Patientenkollektives	9
	5. Problem der Umrechenbarkeit für beide Methoden	9
III.	<u>Ergebnisse</u>	10
IV.	<u>Diskussion</u>	25
V.	<u>Zusammenfassung</u>	27
VI.	<u>Literaturverzeichnis</u>	29



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. E I N L E I T U N G

Die Aktivitätsmessungen der SGOT und SGPT gehören mit zu den wichtigsten Bestimmungen im klinisch-chemischen Laboratorium.

Bislang wurden die Untersuchungen mit sog. konventionellen Methoden, d.h. mit suboptimierten Substratkonzentrationen durchgeführt. Auf Vorschlag der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie wurden vor 2 Jahren substratoptimierte Standardmethoden empfohlen, bei denen die Substratkonzentrationen ein Vielfaches der Michaeliskonstanten betragen.

Ein entscheidender Vorteil dieser Standardmethode liegt in der gesteigerten Meßgenauigkeit, da das $\Delta E/\text{min}$ größer wird. Somit können schon geringe Aktivitäten exakter bestimmt werden. Dadurch ergibt sich außerdem eine bessere Treffsicherheit für die notwendige Abgrenzung zwischen normalen und pathologischen Enzymaktivitäten. Außerdem wird die Präzision und Richtigkeit in der Serie und von Tag zu Tag verbessert.

Für die Klinik ergeben sich jedoch bei jeder Änderung einer Methodik Schwierigkeiten, da Änderungen der Normbereiche notwendig sind. Zusätzlich erhebt sich die Frage, ob bei der Beurteilung eines Krankheitsverlaufes die Ergebnisse der alten Methode mit Hilfe einer Formel umgerechnet werden können.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Probleme untersucht:

- a) Erstellung von Normbereichen für die konventionelle und die optimierte Standardmethode der Aktivitätsbestimmungen der SGOT und SGPT.
- b) Einflußfaktoren auf die Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmungen mit Hilfe der konventionellen und der optimierten Standardmethode.
- c) Paralleluntersuchungen bei Patienten mit akuter Hepatitis, chronisch aggressiver Hepatitis, chronisch persistierender Hepatitis und Leberzirrhose mit Hilfe beider Methoden.
- d) Auf Grund von Parallelbestimmungen der Enzymaktivitäten soll das Problem einer Umrechnungsformel für beide Methoden untersucht werden.
- e) Vergleichende Untersuchungen der Präzision und Richtigkeit von Tag zu Tag zwischen beiden Methoden.

II. M E T H O D I K

1. Bedeutung der optimierten Standardmethode

Die Bestimmung von Enzymen in biologischen Flüssigkeiten beruht auf ihrer katalytischen Aktivität durch Messung von Stoffumsatzraten. Die Aktivität eines Enzyms wird durch die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion definiert. Als Maß für die Enzymaktivität 1 Unit (U) wird entsprechend den Empfehlungen der Enzymkommission der Internationalen Union für Biochemie (12) der katalytische Umsatz von 1 Mikromol Substrat pro Minute unter definierten Bedingungen bezeichnet.

Als Maß für die Enzymkonzentration im Serum gilt die sogenannte Volumenaktivität 1 U/l oder 1 mU/ml.

Unter definierten Bedingungen verstand man optimale Substrat- und Wasserstoffionen-Konzentrationen sowie eine festgelegte Meßtemperatur. Von der Enzymkommission der IUB wurde 1961 die Temperatur von 25° C festgelegt. Diese Empfehlung wurde 1964 aus meßtechnischen Gründen auf 30° C abgeändert.

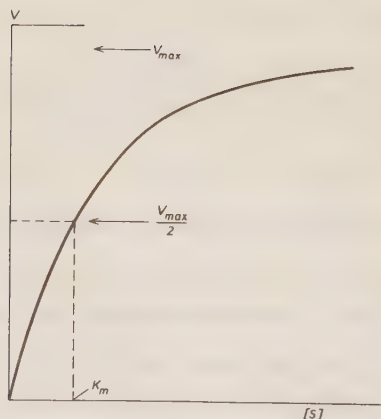
So hat auf Grund eingehender experimenteller Untersuchungen die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (5) Empfehlungen zur Standardisierung der Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten im klinischen Laboratorium ausgearbeitet, die kurz zitiert werden sollen:

- a) Fortlaufende Messung der Enzymkinetik (diese Meßtechnik wird auch als "kinetischer Test" bezeichnet).
- b) Die Reaktion soll während der gesamten Messung linear proportional der Zeit verlaufen.
- c) Substrate, Cofaktoren, Aktivatoren und Puffer sollen optimale Reaktionsbedingungen ergeben. Dies gilt sowohl für die Substanzen als auch für die Konzentrationen.
- d) Es sollen inhibitorfreie Reagenzien verwendet werden.
- e) Meßtemperatur 25° C.

Ein Beispiel für methodische Verbesserungen ist die Abhängigkeit der Enzymaktivität von der Substratkonzentration (Michaelis-Menten-Wert) (9). Bei konstanter Enzymmenge im Test steigt die Enzymaktivität mit der Substratkonzentration anfangs schnell, dann langsamer an, bis ein Maximum erreicht ist (Abb. 1). Die Messung der Enzymaktivität soll nach den zitierten Empfehlungen bei dieser optimalen Sub-

stratkonzentration erfolgen. Unter diesen Bedingungen sind Enzymaktivitätsbestimmungen praktisch unabhängig von zufälligen Schwankungen der Substratkonzentration und somit besonders genau. Da das $\Delta E/\text{min}$ im Anfangsteil der Kurve nicht nur von der Enzym- sondern auch von der Substratkonzentration abhängt, bewirken schon geringe Schwankungen der Substratkonzentration erhebliche Änderungen des Ergebnisses. Im allgemeinen mißt man bei Substratkonzentrationen, die das Zehn- bis Dreißigfache der Michaelis-Konstanten (K_m) betragen. Wird z.B. die Aktivität der SGPT wie in dem bisherigen konventionellen Test bei nahezu genau derjenigen Substratkonzentration bestimmt, die der Michaelis-Konstanten entspricht, liegen die Meßergebnisse um etwa 50 % niedriger.

Abb. 1



Abhängigkeit der Enzymaktivität von der Substratkonzentration

So forderten vor allem SCHMIDT und SCHMIDT (16) sowie LAUDAHN und Mitarbeiter (8), die Aktivitätsmessungen von SGOT und SGPT bei optimalen Substratkonzentrationen durchzuführen. Diese Substratoptimierung bewirkt eine wesentlich gesteigerte Meßgenauigkeit der Enzymtests und eine Erhöhung der Treffsicherheit für die notwendige Abgrenzung der Ergebnisse zwischen sicher normal und pathologisch. Außerdem sind die Qualitätskontrollen mit normalen Enzymaktivitäten erheblich verbessert. So liegen die Variationskoeffizienten bei der SGOT im oberen Normbereich um 5,5 % (2) bzw. um 7 % (13), bei der SGPT um 4 % (3) bzw. 6 % (13). In den bisherigen konventionellen Routinemethoden ergaben sich Variationskoeffizienten zwischen 10 und 17 %.

2. Meßmethoden für SGOT und SGPT

Die Enzymaktivitätsmessungen von SGOT und SGPT wurden an den mechanisierten Analysengeräten der Firma Eppendorf 5020 bei einer Meßtemperatur von 25° C, einer Schichtdicke von 1 cm und einer Meßwellenlänge von Hg 334 nm durchgeführt. Verwendet wurden die handelsüblichen Testkombinationen für die nicht optimierte und substratoptimierte Methode der Firma Boehringer. Hinsichtlich der Substratkonzentrationen unterscheiden sich die optimierten Tests wesentlich von den konventionellen Tests, während die Konzentrationen der übrigen Reaktionsteilnehmer konstant geblieben sind (Tab. 1).

Tab. 1 Vergleich der Endkonzentrationen der Reaktions-
teilnehmer von konventioneller und optimierter
Standardmethode.

Enzym	Reaktionsteilnehmer	konventionelle Methode	optimierte Standardmethode
SGOT	Phosphatpuffer pH 7,4	80 mM/l	80 mM/l
	L-Aspartat	32 mM/l	200 mM/l
	NADH	0,18 mM/l	0,18 mM/l
	α -Ketoglutarat	6,7 mM/l	12 mM/l
	LDH	$\geq 1,2$ U/ml	$\geq 1,2$ U/ml
	MDH	$\geq 0,6$ U/ml	$\geq 0,6$ U/ml
SGPT	Phosphatpuffer pH 7,4	80 mM/l	80 mM/l
	D, L-Alanin	65 mM/l	L-Alanin 800 mM/l
	NADH	0,18 mM/l	0,18 mM/l
	α -Ketoglutarat	6,7 mM/l	18 mM/l
	LDH	1,2 U/ml	$\geq 1,2$ U/ml

3. Beschreibung des Kollektives für die Erstellung der Normbereiche

Zur Ermittlung von Normbereichen von SGOT- und SGPT-Aktivitäten dienten arbeitsfähige Angehörige der Universität, die im Rahmen einer sozialmedizinischen Vorsorgeuntersuchung poliklinisch durchuntersucht wurden. Außer den Transaminasenaktivitätsbestimmungen wurden noch weitere klinisch-chemische, gerinnungsphysiologische und haematologische Untersuchungen durchgeführt. Probanden, die klinisch und klinisch-chemisch Hinweise für akute und chronische Erkrankungen zeigten, wurden eliminiert, so daß für die Auswertung 473 Frauen (43,4 %) und 616 Männer (56,6 %) zur Verfügung standen. Davon wurden bei 197 Frauen (18,1 %) und 425 Männern (39 %) die SGOT- und SGPT-Aktivitäten mit der konventionellen Methode und bei 276 Frauen (25,4 %) und 191 Männern (17,5 %) mit der optimierten Standardmethode bestimmt. Die Ermittlung der Normbereichsgrenzen für beide Methoden erfolgte nach dem Geschlecht getrennt nach folgender Methode: Auf Grund der empirischen Summenhäufigkeitsverteilung wurden der 5- und 95 %-Punkt bestimmt.

Es muß betont werden, daß diese deskriptiven Grenzen nicht die vollständige Information für einen diagnostischen Prozeß liefern können, da hierzu auch die Kenntnis der Lage der Verteilung bei Kranken notwendig wäre. Wichtig ist für die Beurteilung der Wertigkeit eines Laborwertes für die Diagnose, angeben zu können, wieviel Prozent der Gesunden fälschlicherweise als krank bezeichnet werden (Spezifität) und wieviel Prozent der Kranken fälschlicherweise als gesund diagnostiziert werden (Sensitivität), das hängt vom Überschneidungsbereich der Verteilungen ab. Auf Grund der hier

angegebenen Grenzen läßt sich lediglich eine Wahrscheinlichkeitsaussage über die fälschlich als krank bezeichneten, jedoch nicht eine über die fälschlich als gesund diagnostizierten machen.

Diese Methode mit der Bestimmung des 5- und 95 %-Punktes wurde gewählt, da, wie schon LAUDAHN (8) zeigen konnte, die Transaminasenaktivitäten nicht normal verteilt sind und es somit nicht statthaft ist, den "Normbereich" der Enzymaktivitäten aus dem jeweiligen arithmetischen Mittelwert und der Standardabweichung zu errechnen.

Da die SGOT- und SGPT-Aktivitäten vom Alter, vom Körpergewicht und von der Körpergröße beeinflusst werden, wie von verschiedenen Autoren gezeigt wurde (8, 18), wurden diese Größen und als zusätzlicher Einflußfaktor die Einnahme von Kontrazeptiva in die Auswertung einbezogen und eine weitere Unterteilung nach diesen Gesichtspunkten durchgeführt, wobei die gleichgeschlechtlichen Probanden in zwei Gruppen geteilt wurden, für das Alter unter und über 35 Jahren, für das cm-Gewicht kleiner und größer 0,39 kg/cm und für die Ovulationshemmer nach Nichteinnahme und Einnahme. Von den einzelnen Untergruppen wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Schiefen und Differenzen zwischen den Mittelwerten der zu vergleichenden Gruppen errechnet.

Weiterhin wurde bei den zu vergleichenden Gruppen die Varianzhomogenität mit Hilfe des F-Tests ($\alpha \leq 1\%$) geprüft. Bei vorhandener Heterogenität der Varianzen (Fisher-Behrens-Problem) wurden die Mittelwertsunterschiede mit dem Welch'schen Prüfquotienten (einer Modifizierung des t-Tests) getestet (14). Mit diesen Tests kann jedoch nur eine Über-

sicht über Mittelwertsverschiebungen bzw. Varianzheterogenitäten gegeben werden, da die Voraussetzung für diese Tests, nämlich eine Normalverteilung der Transaminasenaktivitäten, nicht gegeben ist.

4. Beschreibung des Patientenkollektives

Parallel untersucht wurden 40 Patienten mit klinisch gesicherter akuter Hepatitis, 15 Patienten mit bioptisch gesicherter chronisch aggressiver Hepatitis, 12 Patienten mit bioptisch gesicherter chronisch persistierender Hepatitis und 12 Patienten mit bioptisch gesicherter Leberzirrhose (florider Schub). Von den mit beiden Methoden bestimmten SGOT- und SGPT-Aktivitäten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

5. Problem der Umrechenbarkeit für beide Methoden

Zur Frage der Umrechnung der Ergebnisse der konventionellen und der optimierten Standardmethode wurden bei 146 Patienten mit erhöhten Aktivitäten der Serumtransaminasen Paralleluntersuchungen durchgeführt. Dabei wurden die Enzymaktivitäten mit beiden Methoden fünffach bestimmt.

III. E R G E B N I S S E

Die in unserem Labor durchgeführten vergleichenden Qualitätskontrollen zeigen, daß die systematischen Fehler und die zufälligen Fehler der optimierten Standardmethode gegenüber der konventionellen Methode geringer sind, d.h., daß die Richtigkeit und Präzision der Methode verbessert wurden. In der Tab. 2 sind die mittleren Abweichungen vom Sollwert (Delta) und die Variationskoeffizienten von jeweils über einen Zeitraum von 28 Tagen in unserem Labor durchgeführten Qualitätskontrollen aufgeführt.

Tab. 2 Präzision (Variationskoeffizienten) und Richtigkeit (Delta) von Qualitätskontrollen für Serumtransaminasenaktivitätsbestimmungen nach der konventionellen und der optimierten Standardmethode.

	SGOT				SGPT			
	konventionelle Methode		optimierte Standardmethode		konventionelle Methode		optimierte Standardmethode	
	VK	Delta	VK	Delta	VK	Delta	VK	Delta
1.-4. Wo	6,35	-4,03 U/l	1,07	-1,74 U/l	9,80	2,89 U/l	2,09	-0,59 U/l
5.-8. Wo	6,74	6,50 U/l	2,18	-2,44 U/l	10,74	4,99 U/l	1,40	0,11 U/l
9.-12. Wo	5,59	-2,52 U/l	2,20	0,61 U/l	10,57	-5,20 U/l	3,42	2,71 U/l
13.-16. Wo	7,51	10,02 U/l	5,00	2,87 U/l	10,69	4,50 U/l	2,60	-0,61 U/l
17.-20. Wo	7,76	-9,38 U/l	4,40	-1,98 U/l	11,19	-3,51 U/l	4,71	-1,11 U/l

Zur Ermittlung der Normbereichsgrenzen für die SGOT- und SGPT-Aktivitäten standen für die konventionelle Methode 197 Frauen und 425 Männer und für die optimierte Standardmethode 276 Frauen und 191 Männer zur Verfügung. Bestimmt wurden auf Grund der empirischen Summenhäufigkeitsverteilung der 5- und 95 %-Punkt (Abb. 2-5). Die ermittelten Normbereichsgrenzen sind in Tab. 3 zusammengefaßt. In den Abbildungen 2-5 ist zugleich der Geschlechtseinfluß angedeutet.

Tab. 3 Normbereiche von Transaminasenaktivitäten
im Serum.

		konventionelle Methode	optimierte Standardmethode
SGOT	♀	5 - 13 U/l	6 - 16 U/l
	♂	6 - 16 U/l	8 - 20 U/l
SGPT	♀	3 - 11 U/l	5 - 24 U/l
	♂	4 - 18 U/l	7 - 35 U/l

Abb. 2

Summenhäufigkeiten der SGOT-Aktivitätswerte mit Hilfe der konventionellen Methode

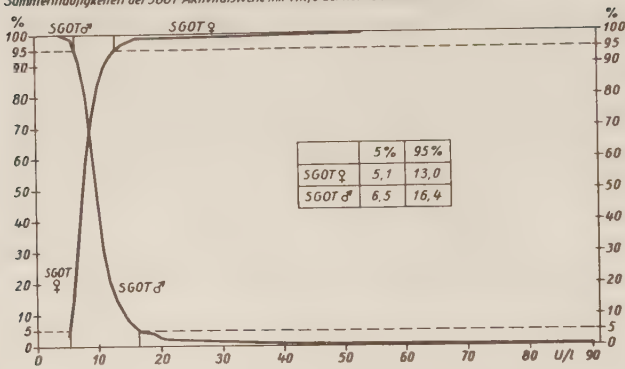


Abb. 3

Summenhäufigkeiten der SGOT-Aktivitätswerte mit Hilfe der optimierten Standardmethode

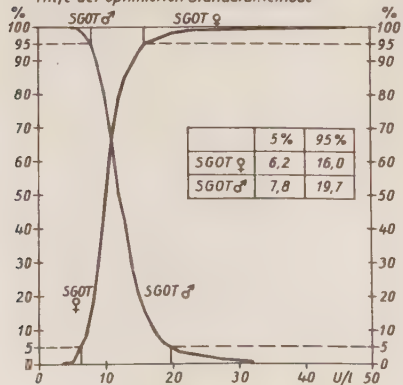


Abb. 4

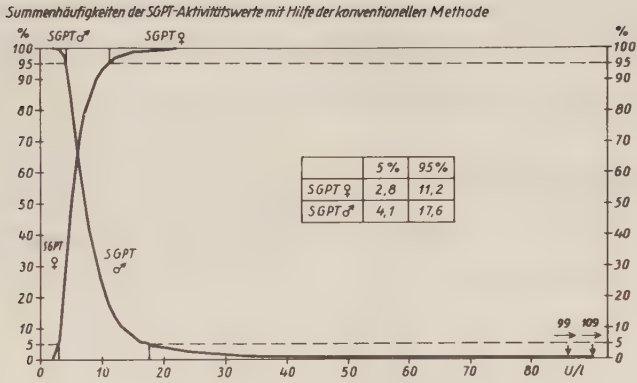
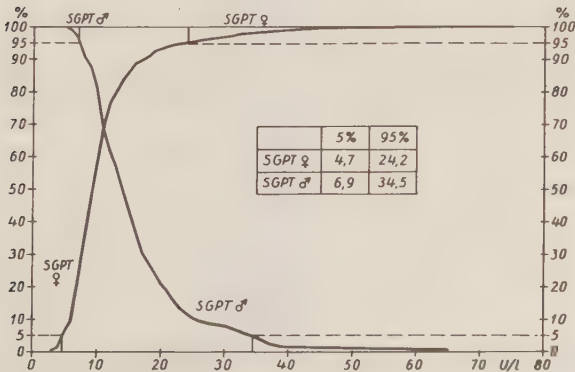


Abb. 5

Summenhäufigkeiten der SGPT-Aktivitätswerte mit Hilfe der optimierten Standardmethode



Daraus geht hervor, daß die mit der optimierten Standardmethode gewonnenen Aktivitäten der SGOT und SGPT gegenüber denen der konventionellen Methode höher liegen. Ausserdem zeigen sich für die optimierte Standardmethode deutliche Unterschiede der Transaminasenaktivitäten zwischen den Geschlechtern, und die mittleren SGPT-Aktivitäten liegen bei beiden Geschlechtern signifikant über denen der SGOT.

Die Verteilung der SGOT- und SGPT-Werte für die konventionelle und die optimierte Standardmethode in den Hauptkollektiven Männer und Frauen sind in den Abbildungen 6 und 7 in Form von Histogrammen dargestellt.

Abb. 6

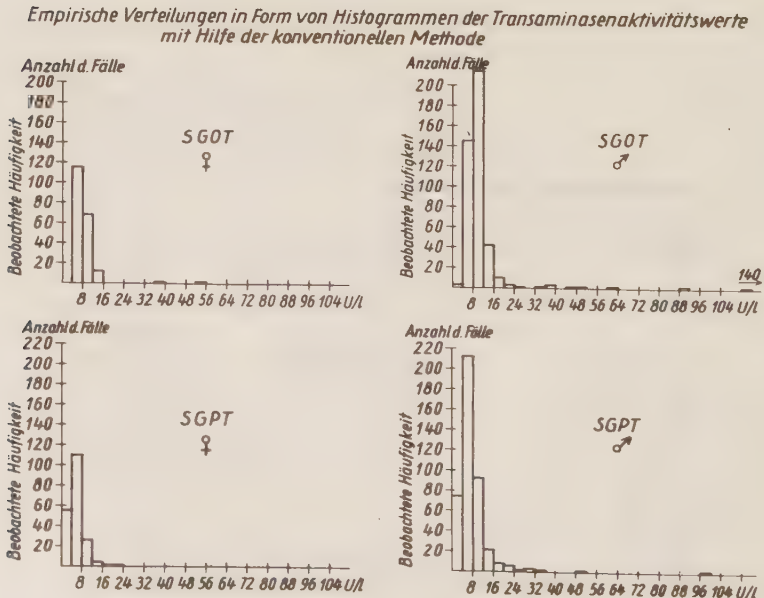
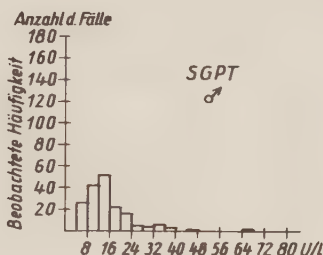
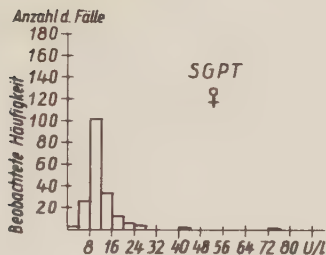
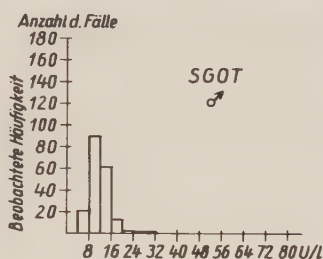
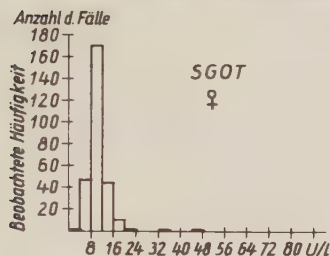


Abb. 7

Empirische Verteilungen in Form von Histogrammen der Transaminasenaktivitätswerte mit Hilfe der optimierten Standardmethode



Mit Hilfe des t-Tests und des F-Tests wurde für das oben beschriebene Kollektiv der Einfluß von Alter, cm-Gewicht und Kontrazeptiva auf die Serumtransaminasenaktivitäten untersucht (Tab. 4 a - c und 5 a - c). Dabei ergibt sich bezüglich des Alters für beide Methoden keine gesicherte Verschiebung der Mittelwerte, jedoch eine deutliche Veränderung der Varianzen. Weiterhin fällt auf, daß das cm-Gewicht Mittelwerte und Varianzen der SGOT- und SGPT-Aktivitäten verändert. Dieses gilt jedoch größtenteils für die nach der konventionellen Methode bestimmten Werte. Ein Einfluß der

Einnahme von Kontrazeptiva auf die Serumtransaminasenaktivitäten kann nur für die optimierte Standardmethode gesichert werden und auch dabei nur in einer Veränderung der Varianzen.

Tab. 4 a - c Anzahl der Fälle, Mittelwerte und Standardabweichungen in den einzelnen zu vergleichenden Untergruppen.

Tab. 4 a

			konventionelle Methode		optimierte Standardmethode	
Alter			<35	>35	<35	>35
SGOT	♀	n	123	74	196	80
		$\bar{x}$	8,5	9,4	10,9	11,7
		s_x	3,3	5,7	3,3	5,1
	♂	n	294	132	145	46
		$\bar{x}$	10,1	11,2	12,3	12,4
		s_x	4,9	9,1	4,3	3,0
SGPT	♀	n	123	74	196	80
		$\bar{x}$	5,9	6,7	11,1	11,9
		s_x	2,6	3,1	7,1	7,0
	♂	n	293	131	145	46
		$\bar{x}$	8,8	8,3	14,9	17,2
		s_x	12,8	5,6	8,8	6,3

Tab. 4 b

			konventionelle Methode		optimierte Standardmethode	
cm-Gewicht			$\leq 0,39$	$> 0,39$	$\leq 0,39$	$> 0,39$
SGOT	♀	n	126	66	219	56
		$\bar{x}$	8,5	9,6	11,1	10,9
		s_x	3,4	5,9	4,0	3,3
	♂	n	124	294	56	132
		$\bar{x}$	9,4	10,9	11,7	12,7
		s_x	3,8	7,4	3,8	4,1
SGPT	♀	n	126	66	219	56
		$\bar{x}$	5,9	7,1	11,0	12,4
		s_x	2,6	3,1	7,2	6,6
	♂	n	122	294	56	132
		$\bar{x}$	6,1	9,7	12,0	16,9
		s_x	2,2	13,1	4,9	9,1

Tab. 4 c

			konventionelle Methode		optimierte Standardmethode	
Einnahme von Kontrazeptiva			nein	ja	nein	ja
SGOT	♀	n	105	68	164	110
		$\bar{x}$	8,6	8,7	11,3	10,7
		s_x	4,8	4,1	4,6	2,6
SGPT	♀	n	105	68	164	110
		$\bar{x}$	6,1	6,2	11,4	11,2
		s_x	2,8	3,0	8,1	5,3

Tab. 5 a - c

Für die im doppelseitigen t-Test bzw. F-Test errechnete t-Größe bzw. F-Größe wurden die entsprechenden Wahrscheinlichkeitsintegrale der t-Verteilung bzw. F-Verteilung angeführt. Üblicherweise führen Wahrscheinlichkeiten kleiner als 5 % zur Ablehnung der Nullhypothese, nämlich es besteht kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Tab. 5 a

		Alter ≤ 35 , > 35 Jahre			
		t-Test konv.Meth.	t-Test opt.Stand.- Methode	F-Test konv.Meth.	F-Test opt.Stand.- Methode
SGOT	♀	23 %	19 %	0,0 %	0,0 %
	♂	20 %	87 %	0,0 %	0,3 %
SGPT	♀	9 %	35 %	4 %	46 %
	♂	55 %	5 %	0,0 %	0,4 %

Tab. 5 b

		cm-Gewicht $\leq 0,39$, $> 0,39$			
		t-Test konv.Meth.	t-Test opt.Stand.- Methode	F-Test konv.Meth.	F-Test opt.Stand.- Methode
SGOT	♀	17 %	72 %	0,0 %	4 %
	♂	0,9 %	11 %	0,0 %	27 %
SGPT	♀	0,6 %	19 %	6 %	23 %
	♂	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 5 c

		Einnahme von Kontrazeptiva ja/nein			
		t-Test konv.Meth.	t-Test opt.Stand.- Methode	F-Test konv.Meth.	F-Test opt.Stand.- Methode
SGOT	♀	93 %	13 %	7 %	0,0 %
SGPT	♂	69 %	82 %	28 %	0,0 %

Es lassen sich also in den einzelnen zu vergleichenden Untergruppen Unterschiede feststellen, die jedoch nicht so deutlich sind, daß sie nach diesen Einflußgrößen getrennte Normbereichsangaben rechtfertigen würden.

In der Tabelle 6 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der SGOT- und SGPT-Aktivitäten bei 40 Patienten mit akuter Hepatitis, bei 15 Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis, bei 12 Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis und bei 12 Patienten mit Leberzirrhose für die konventionelle und die optimierte Standardmethode vergleichend gegenübergestellt.

Tab. 6 Paralleluntersuchungen der SGOT- und SGPT-Aktivitäten bei Patienten mit akuter-, chronisch aggressiver-, chronisch persistierender Hepatitis und mit Leberzirrhose.

Dimension: U/l

		akute Hepatitis		chron.aggr. Hepatitis		chron.pers. Hepatitis		Leber- zirrhose	
		konv. Meth.	optim. Standard- Methode	konv. Meth.	optim. Standard- Methode	konv. Meth.	optim. Standard- Methode	konv. Meth.	optim. Standard- Methode
SGOT	$\bar{x}$	335	730	80	180	46	68	45	94
	s_x	140	340	40	60	12	20	32	50
SGPT	$\bar{x}$	690	1440	95	185	54	87	40	80
	s_x	290	640	30	50	16	24	30	46

Es ergibt sich daraus, daß auch im pathologischen Meßbereich die mit Hilfe der optimierten Standardmethode bestimmten Aktivitäten über denen mit der konventionellen Methode gemessenen liegen.

In den Abbildungen 8 und 9 sind die erhöhten SGOT- und SGPT-Aktivitäten von 146 Patienten, bestimmt nach der konventionellen und der optimierten Standardmethode, im Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen. Die Werte sind nicht normal verteilt und zeigen eine Streuung, die in den oberen Meßbereichen zunimmt. Aus diesem Grunde lassen sich keine linearen Regressionsanalysen durchführen.

Abb. 8

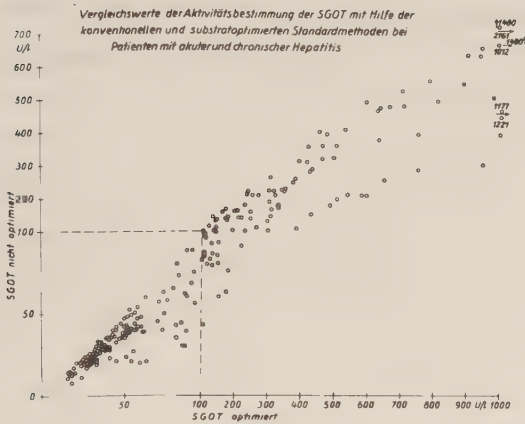
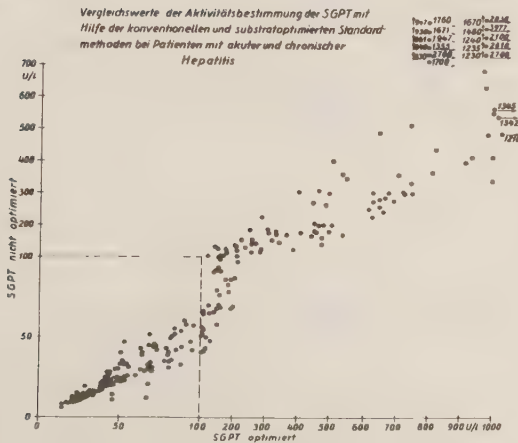


Abb. 9



Durch die logarithmische Transformation ergab sich angenähert eine Normalverteilung und damit eine Varianzstabilität.

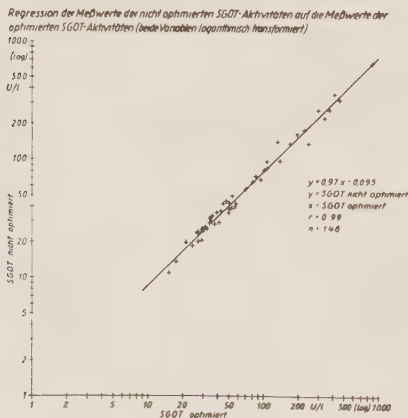
Nach der logarithmischen Transformation beider Variablen (abhängige Variable, y : konventionelle Methode; unabhängige Variable, x : optimierte Standardmethode) wurde die Regressionsrechnung durchgeführt. Die Regressionsgerade für die SGOT hatte eine Steigerung von 0,97 und einen y -Streckenabschnitt von -0,095. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,99$. Für die Regressionsgerade ergab sich folgende Funktion:

$$\log_{10} y = 0,97 \log_{10} x - 0,095$$

Ähnliche Werte wurden für die SGPT ermittelt.

Die Abbildung 10 zeigt die Regressionsgerade für die SGOT. Zur besseren Übersicht wurde nur jeder dritte Wert aufgetragen.

Abb. 10

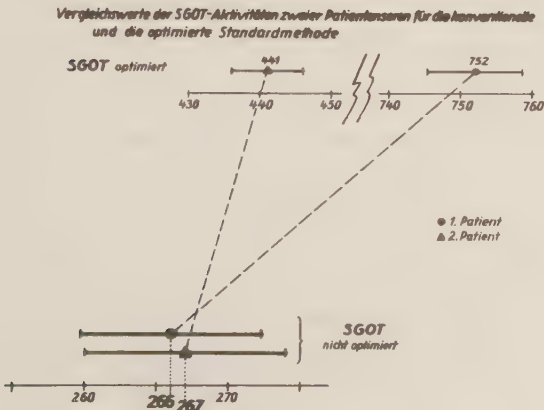


Wie zu erwarten, konnten die Residuen der Regression durch logarithmische Transformation auf ein Zehntel der ursprünglichen Werte gesenkt werden. Die angegebene Regressionsgerade ließe sich als globale Umrechnungsformel für optimierte auf nicht optimierte Werte interpretieren. Es soll allerdings daraufhingewiesen werden, daß bei einem Variationskoeffizienten der Residuen in der Höhe von 10 - 15 % die Genauigkeit der Umrechnung relativ gering ist.

Außerdem ist zu bedenken, daß eine individuelle Umrechenbarkeit unmöglich erscheint, wie folgendes Beispiel zeigt:

Bei zwei Patientenserum, deren SGOT-Aktivitäten nach der konventionellen und nach der optimierten Standardmethode jeweils fünffach bestimmt wurden, zeigt sich, daß Mittelwerte und Konfidenzintervalle beider Serumaktivitäten, die für die konventionelle Methode geringe Unterschiede aufweisen, für die optimierte Methode weit auseinanderliegen (Abb. 11).

Abb. 11



Trotz einer globalen Umrechenbarkeit ergeben sich also im Einzelfall erhebliche Abweichungen der Meßwerte von den umgerechneten Werten. Der Grund hierfür könnte in einem unterschiedlichen Isoenzymmuster der beiden Patienten liegen. Diese verschiedenen Isoenzyme könnten verschiedene Michaelis-Konstanten haben, die im suboptimalen Test unterschiedliche Aktivitätswerte zur Folge hätten.

IV. D I S K U S S I O N

Mit Einführung der optimierten Standardmethode werden im Serum höhere Transaminasenaktivitäten gefunden als mit der konventionellen Methode, wie schon einige andere Autoren zeigen konnten (8, 15, 17, 18).

Der Grund dafür liegt in den höheren Substratkonzentrationen. Es wurde dadurch die Präzision und Richtigkeit der Methode wesentlich verbessert, so daß von analytischer Seite kein Einwand gegen diese Methode besteht.

Nachteile ergeben sich nur für die Klinik, besonders dadurch, daß die Werte für die konventionelle Methode im Normbereich und pathologischen Meßbereich den Klinikern seit Jahren geläufig sind und nun, unter Verwendung der optimierten Standardmethode, neue Normbereiche und neue pathologische Meßwerte einsetzen und bei der Beurteilung von Krankheitsverläufen für die neuen Meßwerte neue Erfahrungen gesammelt werden müssen. Zur Umrechenbarkeit erhöhter SGOT- und SGPT-Aktivitäten der optimierten Standardmethode in die der konventionellen Methode konnte eine globale Umrechnungsformel gefunden werden, die jedoch eine gewisse Fehlerrate besitzt, da sie die individuellen Meßwertschwankungen zwischen beiden Methoden, die ihren Grund möglicherweise in einem unterschiedlichen Isoenzymmuster haben, nicht berücksichtigen kann. Somit ist das Ergebnis einer Umrechnung gerade in Fällen, bei denen die Entscheidung von einem einzigen Meßwert abhängt, mit gewisser Skepsis zu betrachten. Die genannten Vorteile der optimierten Standardmethode gegenüber der konventionellen Methode überwiegen jedoch bei

weitem die Nachteile, und es hat sich in unserem Labor gezeigt, daß, obwohl eine große Anzahl von Patienten versorgt wird, die auftretenden Probleme sehr gering sind.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 1089 poliklinisch durchuntersuchten arbeitsfähigen Universitätsangehörigen beiderlei Geschlechts, die klinisch und klinisch-chemisch keine Hinweise für akute oder chronische Erkrankungen zeigten, wurden bei 197 Frauen und 425 Männern die SGOT- und SGPT-Aktivitäten mit der konventionellen Methode und bei 276 Frauen und 191 Männern mit der optimierten Standardmethode bestimmt.

Dabei zeigt sich, daß die mit der optimierten Standardmethode bestimmten Aktivitäten der SGOT und SGPT gegenüber denen der konventionellen Methode höher liegen. Außerdem finden sich für die optimierte Standardmethode deutliche Unterschiede der Transaminasenaktivitäten zwischen den Geschlechtern und die mittleren SGPT-Aktivitäten liegen bei beiden Geschlechtern über denen der SGOT. Weiterhin zeigen die SGOT- und SGPT-Aktivitäten Abhängigkeiten vom Alter, vom cm-Gewicht und von der Einnahme von Kontrazeptiva, die jedoch nach unserem Erachten zu gering sind, um Normbereiche für den klinischen Gebrauch nach diesen Einflußgrößen getrennt anzugeben.

Bei 40 Patienten mit akuter Hepatitis, 15 Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis, 12 Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis und 12 Patienten mit Leberzirrhose wurden von den Transaminasenaktivitäten Mittelwerte und Standardabweichungen für beide Methoden berechnet.

Es zeigt sich, daß auch im pathologischen Meßbereich die Werte für die optimierte Standardmethode über denen für die konventionelle Methode liegen.

Bei 146 Patienten mit erhöhten Aktivitäten von SGOT und SGPT wurden Paralleluntersuchungen durchgeführt, um die Frage der Umrechenbarkeit der Meßwerte der optimierten Standardmethode in die der konventionellen Methode zu untersuchen. Es wurde eine globale Umrechnungsformel gefunden, die jedoch die individuellen Meßwertschwankungen zwischen beiden Methoden, deren Grund möglicherweise in einem unterschiedlichen Isoenzymmuster liegt, nicht berücksichtigen kann. Somit besitzt das Ergebnis der Umrechnung eine gewisse Fehlerrate, die beachtet werden muß.

Diskutiert wurden Vor- und Nachteile der optimierten Standardmethode gegenüber der konventionellen Methode.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Adam, J.:

Einführung in die medizinische Statistik.

VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin (1971).

2. Bergmeyer, H.U., E. Bernt:

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. In: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. 2. Auflage, Verlag Chemie Weinheim, 685 (1970).

3. Bergmeyer, H.U., E. Bernt:

Glutamat-Pyruvat-Transaminase. In: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. 2. Auflage, Verlag Chemie Weinheim, 717 (1970).

4. Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage (1968).

5. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie: Standardisierung von Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten. Z. klin. Chem. und klin. Biochem. 8, 658 (1970).

6. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie: Festlegung einer einheitlichen Meßtemperatur für Enzymaktivitätsbestimmungen in der Klinischen Chemie. Z. klin. Chem. und klin. Biochem. 9, 464 (1971).

7. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie: Standardisierung von Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten. Experimentelle Begründung der optimierten Standard-Bedingungen. Z. klin. Chem. und klin. Biochem. 10, 182 (1972).

8. Laudahn, G., E. Hartmann, E.M. Rosenfeld, H. Weyer, H.W. Muth:
Normalwerte der Serum-Transaminasen bei Verwendung substratoptimierter Testansätze zur Aktivitätsmessung.
Klin. Wschr. 48, 838 (1970).
9. Michaelis, L., M.L. Menten:
Die Kinetik der Invertinwirkung.
Biochem. Z. 49, 333 (1913).
10. Pfanzagl, J.
Allgemeine Methodenlehre der Statistik.
Band II, Walter de Gruyter u. Co. Berlin (1968).
11. Prellwitz, W., S. Kapp, K.-H. Schicketanz, J. Berger:
Vergleichende Untersuchungen der nichtoptimierten und substratoptimierten Aktivitätsbestimmung von GOT und GPT im Serum.
5. Diagnostik-Woche Düsseldorf 1973.
12. Report of the Commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry (Pergamon: Oxford 1961).
13. Rick, W., W.-P. Fritsch, G. Szasz:
Fortschritte der klinischen Enzymologie.
Dtsch. Med. Wschr. 97, 1828 (1972).
14. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New-York (1968).
15. Schlebusch, H., W. Rick, H. Lang, M. Knedel:
Normbereiche der Aktivitäten klinisch wichtiger Enzyme.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 765 (1974).

16. Schmidt, E., F.W. Schmidt:
Optimale Bedingungen zur Bestimmung der Transaminasen
und Creatin-Phosphokinase im Serum und ihre Konsequenzen
für die Diagnostik.
Z. anal. Chem. 243, 393 (1968).
17. Schmidt, E., F.W. Schmidt:
Kleine Enzym-Fibel.
Diagnostika Boehringer Mannheim 1973.
18. Thefeld, W., H. Hoffmeister, E.-W. Busch, P.U. Koller,
J. Vollmar:
Referenzwerte für die Bestimmungen der Transaminasen
GOT und GPT sowie der alkalischen Phosphatase im Serum
mit optimierten Standardmethoden.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 343 (1974).

Für die Überlassung des Themas und für wertvolle Rat-
schläge bin ich Herrn Professor Dr. Prellwitz zu Dank
verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Schicketanz, der mir auf dem
Gebiet der medizinischen Statistik wichtige Hinweise
gab.

Herrn Professor Dr. Schölmerich, Direktor der II. Medi-
zinischen Universitätsklinik und Poliklinik, danke ich
für die Übernahme des Korreferates.

L E B E N S L A U F

Am 16. Juni 1944 wurde ich als zweites Kind des Gerichts-assessors Arno Dunkel und seiner Ehefrau Lisa, geb. Lochte, in Eisenach in Thüringen geboren.

Ab Herbst 1950 besuchte ich die Grundschule in Eisenach und ab Herbst 1956 das Realgymnasium für Mädchen in Wiesbaden, wo ich im März 1964 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Das 2. klinische Semester studierte ich an der Universität Wien; danach kehrte ich zur Universität Mainz zurück, wo ich im Frühjahr 1971 die ärztliche Prüfung bestand.

Als Medizinalassistentin war ich von Mai 1971 bis Juli 1971 bei einem Arzt für Allgemeinmedizin sowie von September 1971 bis Dezember 1971 in der Chirurgischen Klinik und von Januar 1972 bis Mai 1972 in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitäts-Kliniken Mainz tätig.

Im Juli 1972 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Von September 1972 bis Oktober 1973 arbeitete ich als wissenschaftliche Angestellte im Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz. Seit November 1973 bin ich im Zentrallaboratorium der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitäts-Kliniken Mainz tätig.

Seit Februar 1972 bin ich mit dem Lehrer Ulrich Breuer verheiratet.

